

УДК 577.1 + 577.3

**ПОИСК ИНГИБИТОРОВ ПИРИМИДИН НУКЛЕОЗИДФОСФОРИЛАЗ ИЗ *V. SUBTILIS*
МЕТОДАМИ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА И ДИНАМИКИ.**

П.А. Эйстрих-Геллер, С.В. Рубинский, А.А. Лашков

ФНИЦ «Кристаллография и фотоника, РАН, Москва, Россия

Нуклеозидфосфорилазы и, в частности, тимидинспецифичная нуклеозидфосфорилаза – белки-ферменты, играющие важную роль в синтезе нуклеозидов и азотистых оснований. Нуклеозидфосфорилазы катализируют фосфоролитическое расщепление пуриновых и пиримидиновых нуклеозидов [1]. Некоторые белки этого класса обнаружены во многих раковых клетках, что позволяет использовать их в качестве активаторов противоопухолевых препаратов. Актуальной является разработка ингибиторов, специфичных к этим белкам, носящих антиангиогенный характер или препятствующих расщеплению противоопухолевых препаратов этим белком.

Источником изучаемого фермента – пиримидинфосфорилазы – является *V. subtilis* – бактерия, используемая в биотехнологии [2]. Перспективным является применение пиримидинфосфорилаз из этого источника в качестве каталитического агента при синтезе противоопухолевых препаратов – аналогов пиримидинов.

Структурные формулы лигандов пиримидинфосфорилаз предварительно выбраны на основе работы [3]. Подбор лиганда для пиримидинфосфорилазы осуществлялся с помощью методов молекулярного докинга и динамической симуляции в несколько этапов. На первом этапе, непосредственно методом молекулярного докинга с помощью пакета программ Autodock [4] осуществлялся поиск подходящих конформаций лигандов, с точки зрения их положения в активном центре белка. Для исследования устойчивости связывания лигандов с РунР проводилось молекулярно-динамическое (МД) моделирование этого комплекса в пакете программ GROMACS (версия 2018.6) [5]. Второй этап заключался в проведении оценки свободной энергии связывания белок-лиганд методом расчета линейной энергии взаимодействия [6]. На этом этапе кроме конформаций, полученных методом молекулярного докинга, выявлены конформации лигандов с минимальным значением оценки свободной энергии связывания по МД-траектории.

На следующем этапе методом возмущения свободной энергии [7] были рассчитаны значения свободной энергии для конформаций, отобранных на предыдущих этапах. Конформации лигандов со значением свободной энергии больше нуля отбраковывались.

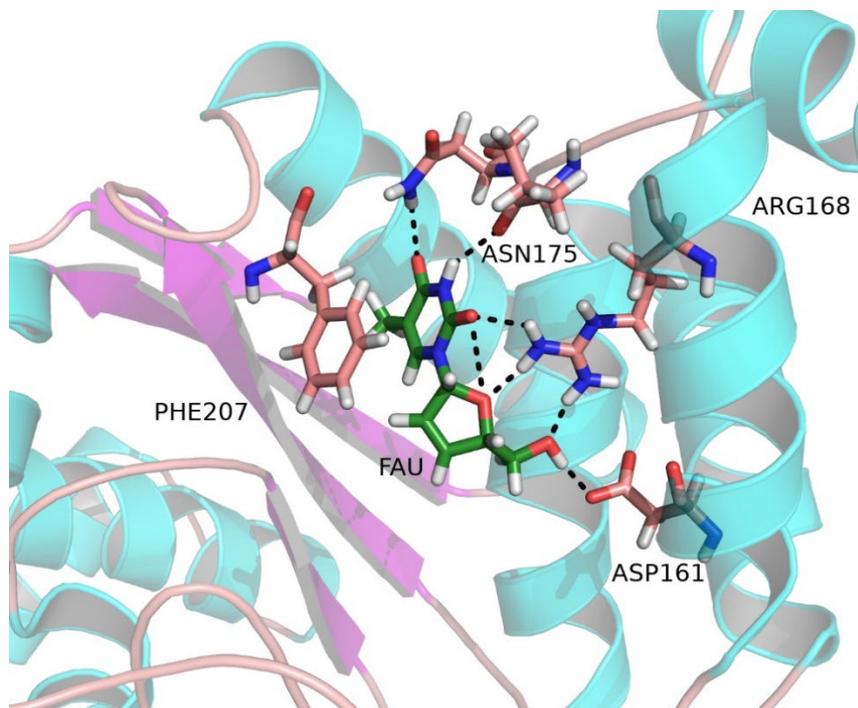


Рис. 1 – Лиганд FAU в активном центре белка пириимидин нуклеозидфосфорилазы

Таким образом в ходе работы был отобран предполагаемый ингибитор для белка пириимидин-нуклеозидфосфорилазы (1-(2'-дезоксид-2'-фтор-β-D-арабино-фуранозил) (FAU)), в одной устойчивой конформации, с большей вероятностью показывающей как именно данный лиганд ингибирует изучаемый белок взаимодействуя с аминокислотными остатками активного центра а (рис. 1). $\Delta G_{\text{связывания}} = -33,693$ кДж/моль, $K_i = 1,4$ мкМ при $T = 300$ К.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования в рамках выполнения работ по Государственному заданию ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН. Для выполнения расчетов был использован гибридный высокопроизводительный вычислительный комплекс ФИЦ ИУ РАН [8]

ЛИТЕРАТУРА

1. T. Utagawa // J. Mol. Catal. 1999, Т. В 6 № 3, С 215.
2. Saito Y, Taguchi H, Akamatsu T // DNA taken into Bacillus subtilis competent cells by lysed-protoplast transformation is not ssDNA but dsDNA. Journal of Bioscience and Bioengineering. Т. 101 (4). № 9. С. 334.
3. Liekens, S., Bronckaers, A., Balzarini // J. Improvement of purine and pyrimidine antimetabolite-based anticancer treatment by selective suppression of mycoplasma-encoded catabolic enzymes // Lancet Oncol. 2009. Т. 10 (6). № 35. С. 628.
4. Morris, G.M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M.F., Belew, R.K., Goodsell, D.S. and Olson, A.J. // Autodock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. J. Computational Chemistry 2009. Т. 16. № 91. С. 2785.
5. Van Der Spoel D., Lindahl E., Hess B., Groenhof G., Mark A.E., Berendsen H.J.C. // Journal of Computational Chemistry. 2005. Т. 26. № 16. С. 1701.
6. Aqvist J., Marelus J. // Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening. 2001. Т. 4. № 8. С. 613., Hansson T., Marelus J., Aqvist J. // Journal of Computer-Aided Molecular Design. 1998. Т. 12. № 1. С. 27.
7. Aldeghi M., Heifetz A., Bodkin M.J., Knapp S., Biggin P.C. // Chemical Science. 2016. Т. 7. № 1. С. 207.
8. Федеральный исследовательский центр Информатика и управление РАН [Электронный ресурс]: сайт. – Москва: ФИЦ ИУ РАН. – URL: <http://hhpcc.frccsc.ru>. [Ссылка] Гибридный высокопроизводительный вычислительный комплекс | ФИЦ ИУ РАН <http://hhpcc.frccsc.ru>.